

学位授与番号	乙第 1609 号
学位授与年月日	平成 17 年 7 月 6 日
氏 名	中條 園子
学位論文題目	Connective tissue growth factor causes persistent pro $\alpha 2(I)$ collagen gene expression induced by transforming growth factor- β in a mouse fibrosis model (皮膚線維化モデルマウスにおいて結合組織成長因子は β 型形質転換増殖因子により誘導された I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子の発現を維持する)
論文審査委員	主 査 教 授 多久和 陽 副 査 教 授 佐藤 博 大井 章史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

全身性強皮症は、皮膚や肺、心、腎、消化管などに広範な線維化や血管障害をきたす結合組織疾患のひとつである。強皮症における線維化の機序は未だ不明であるが、血管内皮細胞、血小板、浸潤細胞などから分泌されるサイトカインが、線維芽細胞を増殖させ、コラーゲンの産生を亢進させることにより線維化が生じると考えられている。transforming growth factor-beta(TGF- β)は、線維芽細胞に作用してコラーゲン合成を促進することから、強皮症の発症に関わる重要な細胞増殖因子としてこれまで注目されてきた。また connective tissue growth factor (CTGF)は、TGF- β の刺激により選択的に線維芽細胞から分泌され、線維芽細胞の増殖とコラーゲンの産生を亢進させる因子と考えられ、近年では線維化に関与する因子として注目されている。我々のグループは、TGF- β が皮膚線維化を誘導し、TGF- β により誘導された線維化を CTGF が維持するという“二段階線維化仮説”を提唱している。今回、CTGF による皮膚線維化の維持に、コラーゲン遺伝子の転写レベルが関与しているかどうか、浸潤細胞が関与しているかどうかを検討した。新生マウスの項背部に、TGF- β 、CTGF 各々3、7 日間の単独皮下投与と、TGF- β を 3 日間投与した後 CTGF を 4 日間投与する連続皮下投与を行った。線維化組織中のコラーゲン量は、TGF- β 単独投与では、4 日目に最も増加し 8 日目には減少したが、TGF- β 、CTGF 連続投与では、8 日目に著明にコラーゲン量が増加していた。また、線維化組織中の I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子 (COL1A2) の mRNA 発現量や転写活性は、TGF- β 単独投与では 4 日目に最も増加し、8 日目には減少したが、TGF- β 、CTGF 連続投与では、8 日目に増加していた。さらに、コラーゲン遺伝子が転写されている線維芽細胞数は、TGF- β 3 日間投与に比べ、TGF- β 、CTGF 連続投与では有意に高値を示した。以上のことより、CTGF は、I 型コラーゲン遺伝子が転写されている線維芽細胞を増加させることにより、その転写活性を維持し、コラーゲン産生を促進すると考えられた。浸潤細胞については、トルイジンブルー染色、F4/80 抗体を用いた免疫染色で各々肥満細胞、マクロファージ数を計測したところ TGF- β 、CTGF 連続投与では TGF- β 単独投与と比べ、8 日目に有意に増加していた。また、real-time PCR を用いて macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) の mRNA を定量したところ、TGF- β 、CTGF 連続投与でのみ増加を認めた。これより、CTGF による線維芽細胞数の増加、コラーゲン産生の促進には、サイトカインの直接的作用に加えて、肥満細胞やマクロファージの増加が関与していると考えられ、その過程に、MCP-1 が関与していると考えられた。

本論文は、皮膚科学のみならず、線維化疾患すべてに通ずる細胞生物学の新知見であり、学位に値するものと評価された。